

SKRIPSI

FEBRINA DINI SARAWATI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK
TEMULAWAK(*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) SEBAGAI
ADJUVAN TERAPI VALSARTAN TERHADAP
HISTOPATOLOGI OTAK PADA MENCIT JANTAN
(*Mus musculus*) YANG HIPERTENSI**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
2017**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK
(*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) SEBAGAI TERAPI
ADJUVAN VALSARTAN TERHADAP
HISTOPATOLOGI OTAK PADA MENCIT JANTAN
(*Mus musculus*) YANG HIPERTENSI**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi
Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang
2017**

Oleh :

FEBRINA DINI SARAWATI

NIM : 201010410311065

Disetujui Oleh :

Pembimbing I



Dra. Lilik Yusetyani, Apt., Sp.FRS

NIP UMM. 11407040450

Pembimbing II



dr. Dian Yuliartha Lestari, Sp.PA

NIP UMM. 11308090462

Lembar Pengujian

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK
(*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) SEBAGAI TERAPI
ADJUVAN VALSARTAN TERHADAP
HISTOPATOLOGI OTAK PADA MENCIT JANTAN
(*Mus musculus*) YANG HIPERTENSI**

SKRIPSI

Telah Diuji dan Dipertahankan di Depan Tim Penguji

Pada Tanggal 02 Agustus 2017

Oleh :

FEBRINA DINI SARAWATI

NIM : 201010410311065

Disetujui oleh :


Penguji I



Dra. Lilik Yusetyani, Apt., Sp. FRS

NIP. 11407040450

Penguji II



dr. Dian Yuliarta Lestari, Sp. PA

NIP. 11308090462

Penguji III



Drs. Didik Hasmono, MS., Apt

NIP. 195809111986011001

Penguji IV



Ahmad Sobrun Jamil, S.Si., MP

NIP. 13309070469

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim..

Assalamu'alaikumwarohmatullahiwabarokaatuh

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, taufik, serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis yang berbentuk skripsi ini sesuai dengan waktu yang telah direncanakan. Sehingga tugas akhir yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) SEBAGAI TERAPI ADJUVAN VALSARTAN TERHADAP HISTOPATOLOGI OTAK PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI HIPERTENSI”** dapat diselesaikan. Tugas akhir ini merupakan syarat terakhir yang harus ditempuh untuk menyelesaikan pendidikan pada jenjang Strata Satu (S1), pada Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang. Dalam penulisan skripsi ini tentunya banyak pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis, baik berupa moril maupun materil. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tiada hingganya kepada:

1. Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, Yoyok Bakti Prasetyo, S.Kep., M. Kep., Sp. Kom. atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program sarjana.
2. Nailis Syifa, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi yang senantiasa dengan sabar memberikan bimbingan dan nasehat kepada saya untuk lebih baik lagi dalam menimba ilmu.
3. Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., M.P., selaku dosen wali saya yang senantiasa dengan sabar memberikan bimbingan dan nasehat kepada saya untuk lebih baik lagi dalam menimba ilmu.
4. Dra. Lilik Yustiyani., Apt., Sp. FRS selaku dosen pembimbing I dan dr. Dian Yuliarta Lestari., SP .PA selaku dosen pembimbing II atas saran, bimbingan, dan arahnya dengan sabar telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis sampai terselesaikan skripsi ini.
5. Sovia Aprina Basuki, M.Farm., Apt., selaku kepala laboratorium farmasi, yang telah memberikan kesempatan untuk menggunakan fasilitas laboratorium dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Laboratorium Farmakologi dan Biomedik Universitas Muhammadiyah Malang, khususnya bapak Joko dan mas Miftah yang telah bersedia meluangkan waktu dan memberikan tempat agar penulis dapat melaksanakan penelitiannya dengan baik..
7. Staff Tata Usaha Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang terima kasih karena telah banyak membantu dalam hal administrasi
8. Untuk kedua orang tua tercinta Bapak H. Said Soedjoko S. dan Ibu Hj. Mintuk Sulastri, atas doa yang selalu dipanjatkan untuk kesuksesan anaknya, atas curahan kasih sayang yang tiada henti selama menempuh pendidikan sampai di tingkat perguruan tinggi. Dan untuk kedua kakakku tersayang Novi dan Fikka, keponakan tersayang Deri dan Salma terima kasih sudah banyak membantu, mendukung dan memberi semangat yang tiada henti. Teruntuk

”Guruh Putro Dirgantoro” terima kasih kamu selalu mensupport dan mendoakanku dimanapun aku berada dan dalam keadaan apapun. Untuk Dian, Ani, Yeni, Tiya, Ipeh dan adek Dewi (kosan WG 38) terima kasih supportnya.

9. Untuk semua teman-teman farmasi yang telah mendukung dalam terselesaikannya skripsi ini khususnya Wury Damayantie, Dinnia Imroatul Karimah, Desi Aprilia, Lailis Naini, Rosseli, Serta teman-teman Farmasi B khususnya Ivone dan Titin serta adek tingkat Fenny.
10. Laboran-laboran Laboratorium program studi farmasi Mbak Susi, Mbak Evi, Dan Mas Ferdi, atas segala bentuk bantuan dan kerja samanya selama penelitian.

Tentunya sebagai manusia tidak pernah luput dari kesalahan, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, Akhirnya hanya kepada Allah SWT kita kembalikan semua urusan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, Amin.

Wassalamu’alaikum, warohmatullahiwarokaatuh

Malang, 02 Agustus 2017

Penulis,

Febrina Dini Sarawati

RINGKASAN

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi medis berupa peningkatan tekanan darah melebihi normal yaitu tekanan darah sistole melebihi 140 mmHg dan diastole melebihi 90 mmHg (Guyton dan Hall, 2001). Hipertensi tidak dapat disembuhkan namun hanya dapat dikendalikan melalui kontrol kesehatan secara rutin, melakukan diet rendah garam dan mengonsumsi obat secara teratur untuk mengurangi risiko komplikasi pada kardiovaskular dan organ lain yang ada pada diri pasien (Almisbah, 2008; Ratnaningtyas & Djatmiko, 2011).

Banyak faktor patofisiologis yang terlibat dalam hipertensi esensial diantaranya peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, mungkin berhubungan dengan respon terhadap stress psikososial, kelebihan hormon penahan natrium dan vasokonstriktor, meningkatnya produksi angiotensin II dan aldosterone yang menyebabkan peningkatan sekresi renin, defisiensi vasodilator seperti prostasiklin, nitrat oksida dan peptide natriuretic, penanganan garam ginjal; kelainan resistensi pembuluh, diabetes mellitus, obesitas. Konsep kelainan struktural dan fungsional dalam pembuluh darah yang meliputi disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, remodeling vaskuler, dan penurunan kepatuhan pasien mungkin menjadi penyebab terjadinya hipertensi dan berkontribusi pada pathogenesis hipertensi (Oparil *et al*, 2003).

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi yaitu kejadian kardiovaskular dan penyakit ginjal (Chobanian *et al.*, 2004). Proses terjadinya hipertensi adalah menurunnya tonus otot vaskuler merangsang saraf simpatis yang diturunkan ke sel junggularis, dari sel junggularis ini dapat meningkatkan tekanan darah, apabila diteruskan pada ginjal, maka akan mempengaruhi ekskresi renin yang berkaitan dengan angiotensinogen, dengan adanya perubahan angiotensinogen II berakibat pada terjadinya tekanan darah, selain itu dapat meningkatkan hormone aldosterone yang menyebabkan restensi natrium, hal tersebut akan berakibat pada peningkatan tekanan darah. Dengan peningkatan tekanan seperti kerusakan pada ginjal, dan mata, maka dari itu jika hipertensi itu tidak ditangani dengan baik, dapat mengakibatkan akibat lanjut seperti terjadinya stroke, gagal jantung, gagal ginjal dan gangguan penglihatan. Mekanisme kerja ACEI adalah menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dimana angiotensin II merupakan vasokonstriktor poten yang dapat merangsang sekresi aldosteron. Valsartan dapat menurunkan tekanan darah, mengurangi kontraksi otot polos pembuluh darah, menghambat aliran simpatik, meningkatkan fungsi ginjal dan menurunkan perkembangan lesi aterosklerosis dengan memblokir reseptor AT1 sehingga terjadi peningkatan konsentrasi angiotensin II local yang merangsang terbukanya reseptor AT2. Meningkatnya stimulasi reseptor AT2 menyebabkan vasodilatasi melalui sekresi bradikinin yang kemudian menyebabkan peningkatan sekresi nitrit oksida (NO) sehingga memberikan perlindungan terhadap disfungsi vaskular. Menurut sebuah penelitian pasca pemasaran yang dilakukan pada 12.881 pasien di Inggris, efek samping yang dilaporkan antara lain malaise (13,7%), pusing (11,7%), sakit kepala dan migrain (10,3%), kelelahan (10%), hiperkalemia (5%) dan sisanya gangguan saluran pernapasan, mual, muntah dan lain-lain (Siddiqui *et al*, 2011). Selain, pemakaian obat antihipertensi konvensional, banyak masyarakat

yang menggunakan pengobatan secara herbal atau kombinasi konvensional-herbal. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) merupakan tanaman asli Indonesia dan salah satu dari sembilan jenis tanaman unggulan dari Dirjen POM yang memiliki banyak manfaat sebagai bahan obat (Yusron, 2009). Hal itu, disebabkan karena temulawak mengandung senyawa kurkumin yang mempunyai aktivitas farmakologi seperti, antioksidan, antiinflamasi, antiinfeksi dan antiviral (Sina, 2013). Selain sebagai antioksidan pada kurkumin meningkatkan sistem glutathione GSH, dan dapat digunakan sebagai antihipertensi terkait dengan stres oksidatif (Nakmareong, et al. 2011). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak yang mengandung senyawa kurkumin sebagai adjuvan terapi Valsartan terhadap tekanan darah pada mencit jantan yang diinduksi hipertensi.

Penelitian ini merupakan penelitian ekperimental dengan menggunakan metode Post Test Group Design, penelitian hanya dilakukan pada post test, karena desain ini subjek ditempatkan secara random kedalam kelompok-kelompok dan diekspose sebagai variabel independen diberi post test. Pada penelitian ini yaitu meneliti efek tekanan darah pada histopatologi otak mencit jantan setelah diinduksi L-NAME. Ekstrak Temulawak diekstraksi dengan pelarut etanol 96% menggunakan metode remaserasi. Didapatkan hasil berupa ekstrak kental berwarna coklat tua dengan berat 15,6 gram dengan kadar kurkumin sebesar 7,23%. Penelitian ini menggunakan 3 kelompok perlakuan yang diinduksi hipertensi menggunakan N-Nitro-Larginine Methyl Ester (L-NAME) melalui air minum selama 4 minggu dimana 2 minggu pertama diberikan sebelum terapi, kemudian 2 minggu berikutnya diberikan bersamaan terapi dengan menggunakan 1 kelompok kontrol normal Aquades.

Analisis hasil penelitian menggunakan metode *One Way ANOVA* dan uji *Post Hoc Tukey*, didapatkan bahwa kelompok Aquades dan kelompok Valsartan tidak memiliki perbedaan yang bermakna, begitu juga dengan kelompok L-NAME dan kelompok Adjuvan Valsartan, sedangkan kelompok Aquades dan kelompok Valsartan memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok L-NAME dan kelompok Adjuvan Valsartan. Disimpulkan bahwa Pemberian Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) sebagai Adjuvan Terapi Valsartan 0,312 mg/30gBB dan Kurkumin 31,2 mg/30g BB selama 2 minggu dapat menurunkan tekanan darah dan jumlah pembuluh darah yang mengalami kongesti pada otak mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi hipertensi. Penelitian lanjutan dapat dilakukan menggunakan dosis yang berbeda dan menggunakan hewan coba tikus untuk menghindari drop out untuk mendapatkan hasil penelitian yang optimal.

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) SEBAGAI ADJUVAN TERAPI VALSARTAN TERHADAP HISTOPATOLOGI OTAK PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) YANG HIPERTENSI

Febrina Dini Sarawati*, Lilik Yusetyani*, Dian Yuliartha*

*Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi adalah kondisi tekanan darah meningkat diatas tekanan darah normal secara kronis. Salah satu terapi antihipertensi yang biasa diberikan adalah Valsartan yang merupakan golongan Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB) tipe AT1. Cara kerja Valsartan berfungsi menghambat efek dari senyawa kimia yang disebut angiotensin II. Angiotensin II memiliki efek mempersempit pembuluh darah, jadi dengan menghambat efek senyawa ini, valsartan akan mengendurkan dan melebarkan pembuluh darah. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) mengandung senyawa kurkumin yang mempunyai aktivitas farmakologi seperti, antioksidan, antiinflamasi, dan antiviral. Khasiatnya sebagai antioksidan menyebabkan terjadinya vasodilatasi pada arteri koroner dengan merangsang peningkatan *nitrit oxide* (NO).

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) sebagai adjuvant Valsartan dalam menurunkan tekanan darah mencit (*Mus musculus*) yang hipertensi.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan teknik *Post Test Group Design*. Jumlah mencit dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok normal diberi aquadest, kontrol negatif diberi L-NAME 1,75mg/25grBB/hari, kontrol positif diberi Valsartan mencit melalui air minum selama 4 minggu dimana 2 minggu pertama diberikan sebelum terapi, kemudian 2 minggu berikutnya diberikan bersamaan terapi dengan menggunakan 1 kelompok kontrol normal Aquades.

Hasil dan Kesimpulan: Hasil analisis uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa kelompok terapi Valsartan didapatkan bahwa kelompok Aquades dan kelompok Valsartan tidak memiliki perbedaan yang bermakna, begitu juga dengan kelompok L-NAME dan kelompok Adjuvan Valsartan, sedangkan kelompok Aquades dan kelompok Valsartan memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok L-NAME dan kelompok Adjuvan Valsartan.

Kata Kunci: Hipertensi, Kurkumin, Adjuvan Valsartan, Tekanan Darah

THE EFFECT OF ADMINISTERING JAVANESE GINGER (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) EXTRACT AS AN ADJUVANT OF VALSARTAN THERAPY ON THE BRAIN HISTOPATHOLOGY OF HYPERTENSIVE MALE RATS (*Mus musculus*)

Febrina Dini Sarawati*, Lilik Yusetyani*, Dian Yuliartha*

*Pharmacy Department, Faculty of Health Sciences
University of Muhammadiyah Malang

ABSTRACT

Background: Hypertension is a chronic increase of blood pressure above normal blood pressure. One of antihypertensive medications is Valsartan which is a part of type AT1 Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). Valsartan works by inhibiting the effects of a chemical compound called angiotensin II which can constrict blood vessels. Therefore, by inhibiting the effects of that compound, valsartan is able to relieve and dilate blood vessels. *Temulawak* or Javanese ginger (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) contains curcumin compounds that possess pharmacological activity such as antioxidant, anti-inflammatory, and antiviral activity. The benefit as antioxidants is by causing vasodilation of coronary artery by stimulating the increase of *nitric oxide* (NO).

Objective: This study aims to discover the effect of administering Javanese ginger (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) extract as an adjuvant of valsartan therapy in decreasing blood pressure of hypertensive rats (*Mus musculus*)

Method: This study employed experimental method with *Post Test Group Design* technique. The rats were divided into 3 groups namely normal group given aquadest, negative control given L-NAME of 1,75mg/25grBW/day, positive control given Valsartan through drinking water for 4 weeks in which the first 2 weeks, was given before the therapy, then the next 2 weeks was given together with the therapy by using 1 Aquadest normal control group.

Result and Conclusion : The analysis result of *One Way Anova* test indicated that aquadest group and valsartan group did not have any significant difference, so did L-NAME group and adjuvant valsartan group. While, Aquadest group and valsartan group possessed significant difference with L-NAME group and adjuvant valsartan group

Key word: Hypertension, Curcumin, Adjuvants Valsartan, Blood Pressure

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGUJIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Ilmiah	5
1.3.2 Manfaat Aplikasi	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Hipertensi	7
2.1.1 Definisi Hipertensi	7
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Klasifikasi Hipertensi.....	7
2.1.4 Etiologi	8
2.1.5 Patofisiologi Hipertensi.....	9
2.1.6 Gejala Klinis Hipertensi	10
2.1.7 Komplikasi Hipertensi	11
2.2 Tinjauan Tentang Otak	13
2.2.1 Struktur Anatomi Otak	14

2.2.2 Jaringan Saraf pada Otak.....	17
2.2.3 Tinjauan Komplikasi hipertensi pada Otak.....	17
2.2.4 Histopatologi Otak	18
2.3 Tinjauan Angiotensin di Otak	21
2.3.1 Pengaturan Tekanan Darah	22
2.3.2 Terapi Hipertensi.....	23
2.3.3 Tinjauan Angiotensin II Reseptor Blocker (Valsartan)...	27
2.4 Terapi RAAS.....	28
2.5 Tinjauan Obat Tradisional	28
2.6 Tinjauan Tentang Temulawak.....	30
2.7 Kurkumin	32
2.7.1 Sifat Struktur dan Golongan	32
2.7.2 Sifat Kimia dan Stabilitas.....	32
2.7. 3 Khasiat dan Manfaat.....	33
2.7.4 Ekstraksi dan Isolasi Kurkumin	34
2.7.5 Tinjauan Ekstraksi.....	34
2.7.6 Metode Ekstraksi.....	35
2.7.7 Tinjauan tentang Etanol	36
2.7.7 Tinjauan tentang Kromatografi	36
2.8 Tinjauan Penginduksi Hipertensi (L-name).....	36
2.9 Tinjauan Hewan Coba Mencit (<i>Mus musculus</i>)	37
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	39
3.1 Kerangka Konseptual	39
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	40
BAB IV METODE PENELITIAN	42
4.1 Rancangan Penelitian	42
4.1.1 Jenis Penelitian.....	42
4.1.2 Jumlah Sampel	43
4.2 Variabel Penelitian	43
4.2.1 Klasifikasi Variabel.....	43
4.2.2 Definisi Operasional Variabel.....	44
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	44

4.4 Subjek Penelitian.....	45
4.4.1 Kriteria Inklusi	45
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	45
4.5 Prosedur Penelitian.....	45
4.5.1 Pembuatan Ekstrak Temulawak	45
4.5.2 Dosis dan Konversi Dosis.....	47
4.5.3 Pengujian Aktivitas Antihipertensi.....	48
4.5.4 Pembuatan Preparat Histopatologi Otak.....	48
4.6 Pengamatan Preparat Histopatologi Organ Otak	49
4.7 Alat dan Bahan.....	49
4.7.1 Alat-Alat.....	49
4.7.2 Bahan.....	50
4.8 Alur Penelitian.....	51
4.9 Analisis Data	51
BAB V HASIL PENELITIAN	53
5.1 Gambaran Histopatologi Otak.....	53
5.2 Penelitian Jumlah Pembuluh Darah	54
5.3 Uji Normalitas	56
5.4 Uji One Way ANOVA	56
5.4 Uji One Way ANOVA Post Hoc Test Tukey	57
BAB VI PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN.....	58
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	63
DAFTAR PUSTAKA	64

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Definisi dan Klasifikasi Tekanan Darah	8
5.2 Jumlah Pembuluh Darah yang Kongesti	54
5.3 Jumlah rata-rata dan simpang baku jumlah pembuluh darah.....	55
5.4 Hasil Uji Normalitas	56
5.5 Hasil Uji Post Hoc.....	57
5.6 Hasil One Way	58
5.7 Hasil Anova otak.....	58
5.8 Hasil Homogeneous	58

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
2.1 Hasil Uji Normalitas	10
2.2 Bagian-bagian Otak.....	14
2.3 Bagian-bagian Otak.....	14
2.4 Area Otak	16
2.5 Penyumbatan Pembuluh Darah di Otak	14
2.6 Peranan ACE di Otak	22
2.7 Mekanisme Antihipertensi	24
2.8 Struktur Kimia Valsartan	27
2.9 Tanaman Temulawak dan Rimpang Temulawak.....	30
2.9.1 Struktur Kimia Kurkuminoid.....	32
2.9.2 Mekanisme peningkatan tekanan darah oleh L-Name.....	37
2.9.3 Mencit.....	37
2.9.4 Tekanan Darah normal mencit.....	38
4.1 Rancangan Penelitian	42
4.2 Diagram alir ekstraksi kurkumin.....	46
4.3 Alur Skema Penelitian.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Daftar Riwayat Hidup	67
2. Surat Pernyataan	68
3. Perhitungan Pemberian Dosis	69
4. Surat Determinasi Temulawak	72
5. Surat Keterangan Kelaikan Etik	73
6. Hasil Uji Normalitas	74
7. Foto Kegiatan Pelaksanaan Skripsi	76
8. Rancangan Biaya	79
9. Perencanaan Penelitian	81

DAFTAR PUSTAKA

- Afanas'ef, I., 2011. ROS and RNS Signaling in Heart Disosder: Could Antioxidant Treatment Be Successful?. **Oxi. Med. Cell. Longev**, Vol.2011, p.1-13
- Afzal, Aqeela, and Mocco, J. 2012. The Promise of Hematopoietic Stem cell Therapy for Stroke: Are We There Yet?, *Advances in the Treatment of Ischemic Stroke*, Dr. Maurizio Balestrino (Ed.), ISBN: 978-953-51-0136-9, InTech.
- Almsibah, Z. (2008). *Penatalaksanaan Hipertensi Non Farmakologi dalam penurunan angka kejadian stroke*. http://isjd.pdii.lipi.go.id/admin/jurnal/ed03_084249. Pdf. Diakses pada 24 November 2014.
- Albertus J. 2007. *Hipertensi Renovaskuler*. Tersedia : www.tempo.co.od/medika/arsip/102001/pus-2.htm. Diakses 7 Nopember 2007
- Armilawati, 2007. Hipetensi dan Faktor Resikonya dalam Kajian Epidemiologi,. FKM UNHAS. Available from: <http://www.cerminDuniaKedokteran.com>. [Accessed 15 desember 2014]
- Anonim. 2004. Gizi Seimbang Untuk Mencegah Hipertensi. <http://www.gizi.net/cgi-bin/berita/fullnews>. **Diakses tanggal 15 Oktober 2014**
- Anonim. 2009. *Diuretik*. <http://pharmafeme.blogspot.com>. Diakses 8 oktober 2014
- Anonim. 2012. *Pelayanan Farmasi Umum Rumah Sakit*. <http://bahankuliah.kesehatan.blogspot.com>. Diakses 7 desember 2014
- Anonim. 2008. *Hypertension and kidney disease. Animal Healt Trust ; the science behind animal welfare*. <http://www.aht.org/fsheets/fsheets7.html>. Diakses 4 Januari 2008
- Anonim. 2009. Definisi dan Klasifikasi Hipertensi. Halaman 1-3. BAB II.pdf
- Anonim. 2010. Anatomi Sistem Saraf Pusat. Halaman 1-5. Bab 2.pdf
- Benowits, L.2002. *Obat Antihipertensi*, dalam Katzung, B. G., 2002, *Basic and Clinical Farmacology*, ed ke-3, Penerjemah: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Penerbit Salemba Medika
- Blackwood W.Greenfield's neuropathology. 3^d ed. Edinburg; Edwar Arnold, 1976:4356,97106.

- Barr LM. The Human nervous system. 2nd ed. New York: Harper & Row, 1974:3-5.
- CDC. (2004). West Nile virus: Background information for clinicians. 21 Desember 2004. Pp. 1-12. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/clinicians/background.htm>.
- Cohen, L.D., Townsend, R.R., 2008. *In the Clinic Hypertension*. Available from: www.annals.org/intheclinic/. [Accessed 5 maret 2010]
- Corwin E. 2005. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: EGC
- Hennemann, B., Ickenstein, G., Sauerbruch, S., Luecke, K., Haas, S., Horn, M., Andreesen, R., Bogdahn, U., Winkler, J.. Mobilization of CD34+ hematopoietic cells, colonyforming cells and longterm culture-initiating cells into the peripheral blood of patients with an acute cerebral ischemic insult. *Cytotherapy*. 2008. 10(3):303-11
- Parvathy, K.S.; Negi, P.S.; Srinivas, P. Antioxidant, antimutagenic and antibacterial activities of curcumin- β -diglucoside. *Food Chem.* 2009, 115, 265–271
- Badyal DK, Lata H, and Dadhich. 2003. **Animal models of hypertension and effect of drugs.** *Indian J. Of Pharm.*, 35: 349-362.
- McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, Mathai ML, May CN, McAllen RM, Oldfield BJ, Mendelsohn FA and Chai SY. 2003. **The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles.** *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 35(6): 901-15
- Depkes RI 2006. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hipertensi*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Departemen Kesehatan Jakarta.
- Devaraj, S, et al., 2010. Evalution of the hepatoprotectiveactivity of standardized ethanolic extractof Curcuma Xanthorrhiza Roxb. *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol.4, pp2512-2517
- Ditjen POM. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 3-5, 10-11
- Ferrario, C.M., Strawn, W.B. 2006. *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease.* *Am J Cardiol.* 98:121-128
- Guyton, A.C, dan Hall, J.E. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. **Jakarta: EGC.**
- Harborne, J.B., (1987), *Metode Fitokimia*, Penerbit ITB, Bandung.

- H. J. Kim and N. D. Vaziri, "Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure," *American Journal of Physiology*, vol. 298, no. 3, pp. F662–F671, 2010.
- Imam Soeharto, 2004, *Serangan Jantung dan Stroke Hubungannya Dengan Lemak dan Kolesterol*, Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Imam Soeharto, 2004, *Jantung Koroner dan Serangan Jantung*, Jakarta : Gramedia Pustaka Utama.
- Katno dan Pramono, S.2001. Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Tanaman Obat Tradisional. Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Kiswanto. (2009). *Perubahan kadar senyawa bioaktif rimpang temulawak dalam penyimpanan (Curcuma xanthorrhiza Roxb.)* **Yogyakarta: Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian (INTAN)**
- Knight, J.F., 2000. **Jantung Kuat Bernafas Lega**. Indonesia Pulishing House. Jakarta.
- Lumbantobing, S.M. (2007). Stroke : Bencana Peredaran Darah di Otak. Jakarta : Balai Penerbitan FKUI.**
- Malole, M.B.M. and Pramono, C.S.U., 1989. **Pengantar Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium. Bogor**. Pusat Antara Universitas Bioteknologi IPB.
- Muttaqin, Arif. 2008. Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Persarafan. Jakarta : Salemba Medika.**
- Nafrialdi. 2009. Antihipertensi. Sulistia Gan Gunawan. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Balai Penerbit FKUI. Jakarata. Hlm. 341-360
- Oparil S. 2003. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 139:761-76.
- Price S.A dan Wilson, Lorraine M. C, 2006, Patofisiologi Clinical Concepts of Desiase Process, Edisi 6, Vol 2, Alih bahasa Brahm U, EGC : Jakarta.
- Rao M.N.A. 1997. Antioxidant properties of curcumin, In: Pramono, S., U.A.Jenie, S.S.